

WYTYCZNE/GUIDELINES

Pokrzywka. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology

Roman J. Nowicki¹, Elżbieta Grubska-Suchanek¹, Karina Jahnz-Różyk², Jerzy Kruszewski³, Magdalena Trzeciak¹, Aleksandra Wilkowska¹, Lidia Rudnicka⁴, Marek Kulus⁵, Magdalena Czarnecka-Operacz⁶, Cezary Kowalewski⁷, Dorota Krasowska⁸, Beata Kręcisz⁹, Maciej Kupczyk¹⁰, Magdalena Lange¹, Aleksandra Lesiak¹¹, Sławomir Majewski¹², Joanna Narbutt¹¹, Małgorzata Olszewska⁴, Zbigniew Samochocki⁴, Jacek Szepietowski¹³, Radosław Śpiewak¹⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

³Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁷Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

⁹Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

¹⁰Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

¹¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

¹²Klinika Dermatologii i Wenerologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

¹³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

¹⁴Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

STRESZCZENIE

Pokrzywka jest schorzeniem o złożonej etiologii i patogenezie, cechującym się występowaniem bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem lub pieczeniem skóry. W 40% przypadków pokrzywce może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy. W zależności od czasu trwania pokrzywkę dzieli się na ostrą i przewlekłą. Pokrzywka ostra występuje często (25% populacji). Najczęstszymi jej przyczynami są pokarmy, leki, infekcje, jady owadów błonkoskrzydłych i pyłki roślin. Ostra pokrzywka nie wymaga z reguły żadnych badań diagnostycznych. Pokrzywka przewlekła występuje rzadziej (1% populacji) i ze względu na różnorodność czynników przyczynowych może sprawiać duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Aktualnie pokrzywkę przewlekłą dzieli się na pokrzywkę indukowaną i spontaniczną. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej obejmuje szczegółowy wywiad, szereg badań laboratoryjnych i obrazowych oraz konsultacji specjalistycznych. W postępowaniu terapeutycznym uwzględnia się unikanie czynników prowokujących, leczenie schorzeń współistniejących oraz farmakologiczne leczenie objawowe. Lekami z wyboru w pokrzywce są leki przeciwhistaminowe II generacji, które stosuje się w dawkach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. W przypadku braku zadowalającego efektu terapeutycznego można brać pod uwagę zamiannę leku przeciwhistaminowego na inny. U pacjentów niereagujących na dawki standardowe można czterokrotnie zwiększyć dawkę. W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach leczenia zaleca się dołączenie do leków przeciwhistaminowych II generacji omalizumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie. W leczeniu pokrzywki przewlekłej rekomenduje się również stosowanie cyklosporyny A. Dopuszczalne jest krótkotrwałe leczenie ogólne glikokortykosteroidami.

SŁOWA KLUCZOWE

pokrzywka, bąbel pokrzywkowy, diagnostyka, terapia.

ABSTRACT

Urticaria has a complex aetiology and pathogenesis, and is characterized by the presence of wheals with accompanying pruritus or skin burning sensation. In 40% of cases, urticaria may be accompanied by angioedema. Depending on the duration, urticaria may be classified as acute or chronic. Acute urticaria is common (25% of the population). Its most common causes include food, drugs, infections, hymenoptera venom and plant pollen. Acute urticaria does not usually require diagnostic tests. Chronic urticaria is less common (1% of the population), and due to its diverse causal factors may cause considerable diagnostic and therapeutic difficulties. Chronic urticaria is divided into induced urticaria and spontaneous urticaria. Diagnosis of chronic urticaria includes detailed medical history, laboratory as well as imaging tests, and consultations with specialists. Therapeutic procedures in urticaria include avoidance of triggering factors, treatment of concomitant diseases, and pharmacological treatment of symptoms. Second-generation antihistamines, used in the doses in compliance with summary of product characteristics, are the treatment of choice in urticaria. When the therapeutic results fail to be satisfactory, an antihistamine drug may be changed to another one. In patients who do not react to standard doses, the dose may be increased four-fold. If there is no improvement after 2–4 weeks of treatment, it is recommended to administer a second-generation antihistamine with omalizumab at the dose of 300 mg every 4 weeks. Also, cyclosporine is recommended in treatment of chronic urticaria. Furthermore, a short-term general treatment with corticosteroids may be considered.

KEY WORDS

urticaria, wheal, diagnostics, therapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. Roman J. Nowicki, Katedra i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Polska, tel.: +48 58 584 40 10, e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

DEFINICJA I OBRAZ KLINICZNY

Pokrzywka jest stanem chorobowym o złożonej etiologii i patogenezie. Wspólną cechą wszystkich odmian pokrzywki jest obraz kliniczny – nagłe pojawienie się na skórze bąbli pokrzywkowych. Nazwa schorzenia wywodzi się od łacińskiego słowa *urtica* – pokrzywa, określającego popularną roślinę, której liście po kontakcie ze skórą powodują powstawanie charakterystycznych, swędzących zmian obrzękowych.

Bąbel pokrzywkowy to wykwit wyniosły ponad poziom skóry, barwy porcelanowobiałej lub różowej, który szybko powstaje i ustępuje w czasie 24 godzin bez pozostawienia śladu.

Wielkość bąbli jest bardzo różna – mogą mieć średnicę od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów (*urticaria gigantea*). Niekiedy poszczególne wykwity łączą się ze sobą, tworząc zarysy wielokoliste, zajmujące duże obszary skóry (*urticaria circinata*). Często bąble pokrzywkowe szerzą się obwodowo z wchłanianiem się wykwitów w części centralnej i utrzymywaniem się zmian na obrzeżach (*urticaria annularis*).

Charakterystyczną cechą pokrzywki jest silny świąd lub uczucie pieczenia skóry. Objawy te mogą pojawiać się już przed wystąpieniem bąbli, a drapanie skóry w niektórych przypadkach prowokuje wysiew nowych zmian chorobowych.

Wysiewowi bąbli mogą towarzyszyć objawy obrzęku naczyńioruchowego – dotyczy to ok. 40% pacjentów z rozpoznaniem pokrzywki. Obrzęk ten cechuje się nagłym pojawieniem się ograniczonego obrzęku skóry, tkanki podskórnej lub błon śluzowych, który ustępuje w czasie 24–72 godzin. Wystąpienie obrzęku wiąże się z uczuciem bólu, rozpiekania lub napięcia, bez świądu. Zmiany obrzękowe mogą pojawiać się w różnych okolicach, najczęściej w obrębie warg i powiek, niekiedy w obrębie narządów płciowych. Może dochodzić również do obrzęku krtani, co stanowi zagrożenie dla życia pacjenta.

U podłoża pokrzywki leży zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych spowodowana degranulacją komórek tucznych (mastocytów) i uwolnieniem z nich licznych mediatorów prozapalnych, głównie histaminy, leukotrienów i prostaglandyn.

Do oceny aktywności pokrzywki przewlekłej i jej wpływu na samopoczucie i komfort pacjenta najczęściej stosowany jest wskaźnik UAS (*Urticaria Activity Score*), oparty na ocenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz nasilenia świądu w skali od 0 do 3 pkt dla każdego z objawów (tab. 1). Jest to prosty i przejrzysty test, oparty na skali liczbowej, który może być stosowany zarówno przez lekarza, jak i przez samego pacjenta. Bardzo użyteczna jest modyfikacja wskaźnika UAS, uwzględniająca analizę nasilenia objawów pokrzywki przez 7 kolejnych dni, czyli

tzew. UAS7. Użycie tego wskaźnika pozwala na obiektywną ocenę przebiegu pokrzywki i skuteczności stosowanych metod terapeutycznych.

PODZIAŁ I PRZYCZYNY POKRZYWEK

Spektrum kliniczne różnych odmian pokrzywki przewlekłej jest bardzo szerokie. Ponadto u tego samego chorego może współistnieć kilka odmian pokrzywki.

Jako kryteria podziału pokrzywki przyjmuje się najczęściej czas trwania objawów, czynniki etiologiczne oraz mechanizmy patogenetyczne.

W zależności od czasu trwania procesu chorobowego pokrzywkę dzieli się na ostrą i przewlekłą. Umowną granicą czasową jest 6 tygodni od pierwszego wysiewu bąbli.

Pokrzywka ostra jest bardzo częstym schorzeniem. W ciągu życia epizodu pokrzywki ostrej doświadcza ponad 25% populacji. Ta postać choroby dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. Może mieć bardzo różne nasilenie i przebieg. U części chorych ma charakter łagodny, przemijający, a w przypadkach ciężkich może być zapowiedzią zagrażających życiu reakcji anafilaktycznych. Przyczyną pokrzywki ostrej są najczęściej pokarmy, leki, czynniki infekcyjne, jady owadów błonkoskrzydłych i pyłki roślin.

Pokrzywka przewlekła, w której objawy utrzymują się w sposób ciągły bądź w postaci nawrotów i remisji powyżej 6 tygodni, dotyczy ok. 1% populacji. Ta odmiana schorzenia stanowi duży problem w codziennej praktyce dermatologicznej i alergologicznej ze względu na częste trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Z uwagi na różnorodność czynników odpowiedzialnych za powstawanie pokrzywki przewlekłej i mechanizmów leżących u jej podłoża każda próba klasyfikacji budzi pewne kontrowersje. Dodatkowo stworzenie przydatnego w praktyce podziału pokrzywki utrudnia fakt współistnienia różnych odmian

TABELA 1. Skala UAS do pomiaru nasilenia i aktywności pokrzywki

Nasilenie objawów w skali 0–3	Bąble pokrzywkowe	Świąd
0	Brak	Brak
1 – łagodne	< 20 bąbli/dobę	Występuje, ale nie jest dokuczliwy
2 – umiarkowane (średnie)	20–50 bąbli/dobę	Dokuczliwy, ale nie zaburza codziennej aktywności ani snu
3 – duże (intensywne)	> 50 bąbli/dobę	Nasilony, zaburza codzienną aktywność i sen

UAS7 – punkty z każdego dnia (0–6) są sumowane przez tydzień (maksymalny tygodniowy wskaźnik = 42).

TABELA 2. Aktualny podział pokrzywek przewlekłych

Pokrzywka przewlekła spontaniczna	Pokrzywka przewlekła indukowana
<ul style="list-style-type: none"> – Spowodowana przez znane przyczyny – Spowodowana przez nieznaną przyczynę 	<ul style="list-style-type: none"> – Dermografizm objawowy – Pokrzywka z zimna – Pokrzywka opóźniona z ucisku – Pokrzywka świetlna – Pokrzywka ciepła – Pokrzywka (obrzęk naczyńnioruchowy) wywołana wibracją – Pokrzywka cholinergiczna – Pokrzywka kontaktowa – Pokrzywka wodna

choroby u tego samego pacjenta. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi pokrzywkę przewlekłą dzieli się na indukowaną (wywołaną) i spontaniczną w zależności od obecności bądź braku uchwytnych bodźców wyzwalających wysiewy bąbli (tab. 2).

W pokrzywce spontanicznej bąble lub obrzęk naczyńnioruchowy pojawiają się bez zauważalnego czynnika wyzwalającego. W grupie pokrzywek spontanicznych o znanej przyczynie największy odsetek stanowią pokrzywki autoimmunologiczne oraz o podłożu infekcyjnym.

U osób z pokrzywką autoimmunologiczną stwierdza się w surowicy obecność autoprzeciwciał klasy IgG, skierowanych przeciw immunoglobulinie E (IgE), łańcuchowi α receptora o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobuliny E (Fc ϵ RI) lub antygenom tarczycowym. Autoprzeciwciała te powodują degranulację komórek tucznych z uwalnianiem mediatorów stanu zapalnego i rozwojem bąbli.

Pokrzywka przewlekła indukowana ma wiele odmian, takich jak: pokrzywka wywołana (dermografizm), pokrzywka z zimna, pokrzywka opóźniona z ucisku, pokrzywka świetlna, pokrzywka ciepła, pokrzywka wibracyjna, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa oraz pokrzywka wodna (tab. 3).

DIAGNOSTYKA POKRZYWEK

Ostra pokrzywka w większości przypadków nie wymaga wykonania żadnych badań diagnostycznych. Przyczynę zmian skórnych udaje się najczęściej ustalić na podstawie wnikliwego wywiadu. Wyjątek stanowi podejrzenie pokrzywki ostrej spowodowanej alergią pokarmową w pierwszym mechanizmie immunologicznym (IgE-zależnym) lub podejrzenie istnienia innych czynników, które mogły ją wywołać, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ponadto w ostrej pokrzywce będącej reakcją na użądlenie przez owady błonkoskrzydłe wskazane jest wykonanie badań alergologicznych (badanie poziomu sIgE), co pozwala na ustalenie dalszego postępowania.

Diagnostyka w pokrzywce przewlekłej polega na próbie wykrycia czynników wywołujących lub prowadzących do zaostrzenia choroby, ocenie stopnia aktywności pokrzywki, określeniu wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta, ocenie skuteczności leczenia oraz na wykluczeniu jednostek chorobowych, w których objawy (bąble i obrzęki) zależą od innych mediatorów niż produkowane przez komórki tuczne, w tym od interleukiny 1 lub bradykininy. Obejmuje ona:

- szczegółowy wywiad z uwzględnieniem częstości i okoliczności pojawiania się objawów, morfologii wykwitów

TABELA 3. Charakterystyka odmian pokrzywki indukowanej

Odmiana pokrzywki indukowanej	Charakterystyka
Dermografizm objawowy	Rozwój linijnych bąbli w miejscu zadrapania lub potarcia skóry
Pokrzywka z zimna	Bąble lub objawy obrzęku naczyńniewego w miejscach ekspozycji na zimno
Pokrzywka opóźniona z ucisku	Bolesne zmiany obrzękowe 6–8 godzin po długotrwałym ucisku, mogą utrzymywać się do 72 godzin
Pokrzywka świetlna	Bąble po ekspozycji na światło (UV i/lub światło widzialne)
Pokrzywka ciepła	Bąble po ekspozycji na wysoką temperaturę
Obrzęk wywołany wibracją	Obrzęki skóry bezpośrednio po ekspozycji na drgania
Pokrzywka cholinergiczna	Bąble po wysiłku lub rozgrzaniu ciała
Pokrzywka wodna	Bąble lub obrzęki skóry po kontakcie z wodą (niezależnie od temperatury)
Pokrzywka kontaktowa	Bąble lub obrzęki w miejscu kontaktu skóry z różnymi czynnikami

- skórnych oraz towarzyszących objawów subiektywnych (świąd, pieczenie), możliwych czynników prowokujących, reakcji skóry na bodźce fizyczne, przyjmowanych leków, przyzwyczajęń żywieniowych, ognisk infekcji, chorób współistniejących (m.in. alergicznych, psychicznych, zakaźnych), rodzinnego występowania pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego, atopii, przebytych zabiegów chirurgicznych (znieczulenia), ortopedycznych (implanty), reakcji na poprzednio stosowane leczenie;
- podstawową diagnostykę laboratoryjną – badania obligatoryjne: morfologia, OB lub CRP;
 - rozszerzoną diagnostykę laboratoryjną – badania fakultatywne w uzasadnionych przypadkach, w zależności od wywiadu, mogą obejmować: badanie hormonów tarczycy, oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwtarczycowych i przeciwdrzwowych, diagnostykę infekcji zależnie od narażenia pacjentów i regionu geograficznego (np. *Helicobacter pylori*), badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, badania parazytologiczne, poziom krioglobulin, poziom składowych dopełniacza, poziom i aktywność C1-INH;
 - podstawowe badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej);
 - konsultacje specjalistyczne dostosowane indywidualnie do pacjenta (stomatolog, laryngolog, ginekolog, urolog w celu znalezienia ognisk infekcji);
 - badania alergologiczne (punktowe testy skórne i stężenie swoistych IgE) – celowe jedynie u pacjentów, u których podejrzewa się alergię IgE-zależną na alergeny powietrznopochodne, pokarmowe lub jady owadów błonkoskrzydłych;

- testy fizykalne (TempTest, FricTest, dermografometr, próba klockowa, paskowa, cylindrowa, ciepłą wodą, próby świetlne, test wysiłkowy);
- test z autologiczną surowicą (ASST, dodatni w przypadku pokrzywki autoimmunologicznej);
- diety eliminacyjne i prowokacyjne (próba identyfikacji pokarmów indukujących objawy);
- odstawienie leków podejrzewanych o prowokowanie wysiewów pokrzywki (kwas acetylosalicylowy, inne NLPZ, inhibitory ACE);
- próby prowokacji lekami;
- oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy;
- pobranie wycinka skóry do badania histopatologicznego, szczególnie w przypadku bąbli utrzymujących się ponad 24 godziny lub ustępujących z pozostawieniem widocznych śladów (tab. 4).

RÓŻNICOWANIE POKRZYWEK

W większości przypadków rozpoznanie pokrzywki nie budzi wątpliwości ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny. Pokrzywka powinna być różnicowana z innymi zespołami chorobowymi, w których mogą występować bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy jednocześnie, takimi jak:

- wstrząs anafilaktyczny,
- mastocytoza,
- autoimmunologiczne zespoły zapalne,
- pokrzywka naczyniowa,

TABELA 4. Diagnostyka pokrzywki

Diagnostyka	Pokrzywka		
	Pokrzywka ostra	Pokrzywka przewlekła	
		Pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka wywołana
Wywiad i badanie lekarskie			
Badania diagnostyczne rutynowe lub obligatoryjne	Brak*	Morfologia krwi, CRP i/lub OB	Próby prowokacji z ustaleniem progu**
Badania diagnostyczne fakultatywne lub uzupełniające		<ul style="list-style-type: none">– Diagnostyka infekcji: <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Borellia burgdorferi</i>, anty-HCV, wymazy bakteriologiczne– TSH, ft3, ft4, przeciwciała anty-TPO, anty-TG, anty-rTSH– ASST– Diagnostyka alergii IgE-zależnej: PTS, sIgE itd.– Testy prowokacji– Dieta eliminacyjna– Tryptaza– Inhibitory C1q, C3, C4– Badanie histopatologiczne	<ul style="list-style-type: none">– Morfologia, CRP lub OB***– Diagnostyka infekcji****

*Wyjątek stanowi podejrzenie pokrzywki ostrej spowodowanej alergią pokarmową IgE-zależną lub NLPZ. Wówczas obowiązuje diagnostyka alergologiczna (PTS, sIgE, prowokacja, diagnostyka komponentowa). **Patrz tekst, ***dermografizm objawowy, pokrzywka z zimna, ****pokrzywka z zimna.

TABELA 5. Aktualny schemat leczenia pokrzywki przewlekłej

Terapia pierwszego wyboru Niesedatywne H ₁ -blokery – leki przeciwhistaminowe II generacji (LP II)
<i>W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach:</i>
Terapia drugiego wyboru LP II (zwiększenie dawki do 4 razy)
<i>W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach:</i>
Terapia trzeciego wyboru leczenie drugiego wyboru + omalizumab
<i>W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach lub wcześniej przy nasilonych objawach:</i>
Terapia czwartego wyboru leczenie drugiego wyboru + cyklosporyna
Zaostrzenie objawów: ogólne glikokortykosteroidy (krótkie wstawki – maks. 10 dni)

– mediowane przez bradykininę izolowane obrzęki naczyń nioruchowe, np. wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE).

Pokrzywka świetlna wymaga różnicowania z porfirią, wielopostaciowymi osutkami świetlnymi. Rozpoznanie pokrzywki wymaga diagnostyki różnicowej, szczególnie w tych przypadkach, gdy wysiewom bąbli towarzyszą dolegliwości ogólnoustrojowe – bóle głowy, gorączka, bóle stawów, powiększenie węzłów chłonnych lub objawy ze strony narządów jamy brzusznej.

OGÓLNE ZASADY LECZENIA POKRZYWEK

Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce obejmuje:

- unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne,
- leczenie chorób współistniejących,
- farmakoterapię (leczenie objawowe).

Wykrycie i eliminacja czynników wywołujących pokrzywkę (pokarmy, leki, czynniki fizyczne) oraz leczenie chorób współistniejących, które mogą leżeć u podłoża przewlekłej pokrzywki, ma kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym. Takie działanie pozwala w większości przypadków na uzyskanie pełnej remisji objawów chorobowych oraz uwalnia pacjentów od potrzeby przewlekłego stosowania leków.

Aktualne zasady farmakoterapii pokrzywek przedstawiono w tabeli 5.

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE II GENERACJI

Leczenie objawowe pokrzywek należy rozpoczynać od stosowania leków przeciwhistaminowych II genera-

cji (LP II: bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna), które dzięki dobremu profilowi bezpieczeństwa (brak istotnego działania sedatywnego oraz wpływu na układ krążenia) mogą być stosowane w terapii przewlekłej. Ze względu na różną skuteczność i tolerancję oraz preferencje chorych co do poszczególnych leków z tej grupy, przy braku zadowalającego efektu klinicznego stosowanego leku, można podejmować próby zamiany na inny LP II. U chorych niereagujących na dawkę standardową tych leków można ją zwiększać nawet do czterokrotności dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Mimo że żaden z wyżej wymienionych LP II nie ma zapisu w ChPL o takim dawkowaniu, istnieją dowody naukowe, że zwiększanie ich dawek jest bezpieczne i pozwala osiągać lepszą kontrolę przewlekłej pokrzywki u większej liczby chorych. W Europie leki przeciwhistaminowe I generacji nie są zalecane do przewlekłego leczenia pokrzywki.

OMALIZUMAB

W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach pokrzywki jako terapię trzeciego wyboru zaleca się dołączenie do stosowanych LP II omalizumabu, leku biologicznego z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-IgE. W większości przypadków stosowanie omalizumabu przynosi spektakularną poprawę zarówno w przewlekłej pokrzywce spontanicznej, jak i w większości odmian pokrzywki indukowanej. Najczęściej zalecana dawka leku to 300 mg podawane w jednorazowej iniekcji co 4 tygodnie. Wysoki koszt leczenia znacząco ogranicza możliwość stosowania tego leku w niektórych krajach.

Od stycznia 2020 roku leczenie przewlekłej pokrzywki omalizumabem może być realizowane w ramach programu lekowego *Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej* (ICD-10: L50.1) (tab. 6). Oznacza to zapewnienie dostępu do terapii biologicznej pacjentom z ciężką postacią choroby. Leczenie w programie powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów dermatologii i alergologii mających doświadczenie w stosowaniu terapii biologicznych.

CYKLOSPORYNA (CSA)

W przypadku braku satysfakcjonującej reakcji na duże dawki LP II oraz nieskuteczności leczenia omalizumabem lub jego niedostępności po 6 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku nasilonej pokrzywki) rekomenduje się dołączenie do LP II cyklosporyny A, leku immunosupresyjnego i hamującego uwalnianie mediatorów z komórek tucznych. Pomimo potencjalnej możliwości wywoływania

szeregu działań niepożądanych cyklosporyna jest znacznie bezpieczniejsza w terapii długoterminowej w porównaniu z ogólnie podawanymi glikokortykosteroidami.

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce jest przeciwwskazane ze względu na liczne działania niepożądane. Krótkotrwała glikokortykosteroidoterapia jest dopuszczalna jedynie w przypadku znacznych zaostrzeń choroby.

Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce nie jest zalecane.

PODSUMOWANIE

Klinicznie rozpoznanie pokrzywki w większości przypadków nie budzi wątpliwości ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny. Problemem jest często ustalenie czynników wywołujących objawy.

Pokrzywka przewlekła stanowi trudny problem kliniczny z uwagi na długotrwały i dokuczliwy charakter objawów, u wielu pacjentów niesatysfakcjonujące efekty leczenia i związane z tym znaczne obniżenie jakości życia.

W rozpoznawaniu przyczyn przewlekłej pokrzywki najważniejszy jest szczegółowy wywiad lekarski, który pozwala ukierunkować dalsze badania, a także ograniczyć intensywną i kosztowną diagnostykę.

Wdrażany obecnie polski program leczenia przewlekłej pokrzywki spontanicznej omalizumabem adaptuje zawarte w rekomendacjach zalecenia do stosowania tego leku i zapewne poprawi jego dostępność.

Należy podkreślić, że wszystkie decyzje diagnostyczne i terapeutyczne lekarz dostosowuje indywidualnie do każdego pacjenta. Niniejsze rekomendacje stanowią ogólne podsumowanie najbardziej współczesnej wiedzy dotyczącej pokrzywki.

Artykuł nie stanowi rekomendacji dla żadnego konkretnego produktu lub producenta.

TABELA 6. Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1, zał. B107 do rozporządzenia Ministra Zdrowia, warunki wg stanu na 1.01.2020 r.)

Kryteria kwalifikacji
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 12. roku życia 2. Udokumentowana co najmniej 6-miesięczna historia przewlekłej pokrzywki spontanicznej poprzedzająca kwalifikację do programu (od dnia pojawienia się objawów pokrzywki) 3. Ciężka postać pokrzywki, ze wskaźnikami: a) skali aktywności pokrzywki – UAS7 ≥ 28 oraz b) jakości życia zależnych od zmian skórnych – DLQI ≥ 10 4. Oporna przewlekła pokrzywka spontaniczna, gdy w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano oczekiwanej poprawy kontroli objawów po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi H₁ II generacji przyjmowanymi w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni 5. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia
Dawkowanie omalizumabu
<p>Omalizumab należy dawkować zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego, tj. 300 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie omalizumabem należy zawiesić po 24 tygodniach od rozpoczęcia terapii (podania pierwszej dawki leku). Pacjent nie powinien przerywać leczenia lekiem przeciwhistaminowym. W czasie zawieszenia udziału pacjenta w programie lekowym zastosowanie leku przeciwhistaminowego pozostaje do decyzji lekarza 2. U pacjentów, u których odwiesza się leczenie omalizumabem, terapia powinna być kontynuowana z zastosowaniem dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego przez okres kolejnych 24 tygodni, tj. 300 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie
Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak odpowiedzi na leczenie omalizumabem po podaniu 3. dawki leku – ocena w 12. tygodniu na podstawie kryteriów skuteczności leczenia zdefiniowanych jako UAS7 > 16 lub DLQI ≥ 10 2. Cięża lub laktacja 3. Wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu 4. Izolowany obrzęk naczynioruchowy 5. Wysiew bąbli pokrzywkowych będący objawem innych schorzeń, np. anafilaksji, chorób nowotworowych, mastocytozy czy infekcji pasożytniczych 6. Potwierdzona pokrzywka naczyniowa 7. Aktualna terapia lekami przeciwnowotworowymi, immunoglobulinami lub innymi lekami biologicznymi 8. Niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich

TABELA 6. Cd.

Określenie czasu leczenia w programie
Po upływie 24 tygodni leczenie omalizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli choroby (wizyty co 4–6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. Pacjent, u którego zawieszono leczenie omalizumabem, a u którego wcześniej dzięki leczeniu osiągnięto istotną poprawę kontroli choroby i poprawę jakości życia, może być ponownie włączony przez lekarza prowadzącego do programu, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników UAS7 do poziomu wartości nie mniejszej niż 16 oraz pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu. U chorych, u których w czasie 24 tygodni od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli choroby, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumabem, jeśli spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia
Kryteria ponownego włączenia do programu
Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu: a) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo b) planowej przerwy w leczeniu. Ponownej kwalifikacji pacjenta do programu dokonuje lekarz
Badania przy kwalifikacji
1. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu 2. Ocena nasilenia objawów pokrzywki: a) skala aktywności pokrzywki – UAS7, b) ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza DLQI 3. Morfologia krwi z rozmazem 4. CRP 5. TSH 6. Aminotransferaza alaninowa (ALAT) 7. Kreatynina i mocznik w surowicy 8. Próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym
Monitorowanie leczenia
I. Co 4 tygodnie od podania pierwszej dawki leku: 1. Ocena kliniczna z oceną skuteczności leczenia i jakości życia (wypełnienie kwestionariuszy UAS7 i DLQI) 2. Dokładny wywiad dotyczący efektów leczenia i ewentualnych działań niepożądanych II. Po 12. i 24. tygodniu leczenia: 1. Ocena kliniczna z oceną skuteczności leczenia i jakości życia (wypełnienie kwestionariuszy UAS7 i DLQI) 2. Morfologia krwi z rozmazem 3. CRP 4. TSH 5. ALAT 6. Próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym 7. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu
Monitorowanie w trakcie zawieszenia leczenia (po 24 tygodniach leczenia omalizumabem)
Co 4–6 tygodni od zawieszenia leczenia: 1. Ocena kliniczna z oceną skuteczności leczenia i jakości życia (wypełnienie kwestionariuszy UAS7 i DLQI) 2. Dokładny wywiad dotyczący stanu zdrowia i ewentualnych działań niepożądanych
Monitorowanie programu
1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia 2. Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) za pośrednictwem aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotnością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia 3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ w formie papierowej lub elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Criado PR, Criado RF, Maruta CW, Dos Reis VMS. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 74–89.
2. Ferrer M, Bartra J, Gimenez-Arnau A, et al. Management of urticaria: not too complicated, not too simple. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 731–43.
3. Fine LM, Bernstein JA. Urticaria guidelines: consensus and controversies in the European and American Guidelines. *Cur Allergy Asthma Rep* 2015; 16: 30.
4. Kaplan A. Diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: 184–90.
5. Kocaturk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 11.
6. Pokrzywki – rozpoznawanie i leczenie. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. J. Kruszewski, R. Nowicki, R. Śpiewak (eds.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011.
7. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013; 68: 816–9.
8. Naaman S, Sussman G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab. *Skin Therapy Lett* 2014; 19: 1–4.
9. Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F. Relationship between chronic urticarial and autoimmune thyroid disease. *J Adv Pharm Technol Res* 2018; 9: 158–61.
10. ABC pokrzywki. Pokrzywka w pytaniach i odpowiedziach. R. Nowicki (ed.). *Termedia*, Poznań 2017.
11. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676–82.
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393–414.